

РЕАКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ И НА ПОВРЕЖДЕНИЕ. РЕГЕНЕРАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ. РОЛЬ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ЭНДОТЕЛИЯ В ЭТИХ ПРОЦЕССАХ

Родионов Ю.Я., Шебеко В.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Обсуждая механизм тромбоза в опыте Цана, ещё в 60-е годы прошлого века мы предполагали, что образовавшаяся «брешь» в эндотелии может закрываться благодаря формированию на коллагене IV типа базальной мембраны тромбоцитарных агрегатов и фибриновой плёнки-матрицы.

Эта матрица должна являться основой или подложкой, на которую «напластовываются» регенерирующие эндотелиальные клетки (эндотелиоциты). «Подстрекать» эндотелиоциты к регенерации могли бы, например, факторы роста типа PDGF. Такие рассуждения тогда казались логичными и привлекательными своей простотой, но в те годы не было их экспериментального подтверждения. В последние 10 – 15 лет, буквально с 2000 года, т.е. с первой конференции по «Дисфункции эндотелия», стали появляться сведения, имеющие прямое отношение к теме этой работы.

Во-первых, на основе идеи о физиологической важности сохранения пульсирующего характера кровотока в системе микроциркуляции [1] стало возможным рассматривать эндотелиоциты в качестве «сensors» (датчика), воспринимающего пульсовые колебания кровотока и давления, создаваемых сердцем [2].

Кстати, пульсовые колебания кровотока и механические пульсовые колебания, влияющие на эмбриональный эндотелий, начинаются уже с первых биений кардиомиоцитов, формирующихся у эмбриона человека на 21 - 22 сутки эмбриогенеза.

Пожалуй, с этого времени и начинаются те сложные события, которые можно рассматривать как начало *старения эндотелия* с последующей его

дисфункцией. Совсем недавно опубликована интересная работа Эрика Торена и Натали Торен-Треказес [3].

Авторы пришли к выводу, что с каждым биением сердца пульсирующее «напряжение сдвига» изнашивает и старит эндотелий. Поэтому благоприятным эффектом для человека является поддержание менее частого пульса. Не исключено, что в этом отношении может оказаться весьма полезным препарат ивабрадин Кораксан (Servier, Франция).

Ивабрадин через I_k-каналы пейсмекерных клеток синусного узла замедляет ритм сердцебиений, не влияя на величину артериального давления. Во-вторых, эндотелиоциты весьма устойчивы к апоптозу в диапазоне нормальных гемодинамических и биореологических воздействий на них, поскольку они экспрессируют на своей поверхности лишь минимальное количество FAS-рецепторов. Связь FAS-лигандов с этими рецепторами недостаточна для стимуляции механизма апоптоза.

Тем не менее, множество самых различных причин и факторов, действующих на эндотелиоциты, может вызвать их старение с образованием дефектов на внутренней поверхности кровеносных сосудов.

Особое значение в повреждении эндотелия инфекционными агентами, циркулирующими в крови, имеют рецепторы типа PRRs (pattern-recognition receptors — рецепторы, распознающие молекулярные шаблоны/образчики патогенов, но не образы — «образраспознающие рецепторы», как упоминают некоторые авторы), и в частности их подвиды TLRs и NOD. Эти рецепторы экспрессированы на эндотелиоцитах и макрофагах, например, в зонах атеросклеротического повреждения.

Материал и методы исследования. Ренин-ангиотензиновая система здесь может играть патогенетическую роль, потому что ангиотензин II является «сигналом опасности» для иммунной системы. Через PRRs ангиотензин II может вызвать дисфункцию эндотелия [4]. Наряду со сказанным, подчеркнём, что эндотелий на протяжении всей жизни животного организма *сохраняет удивительную способность к фенотипическому самосовершенствованию и к самообновлению, несмотря на то, что относится к «стабильным клеткам» соответственно своему пролиферативному потенциалу.*

Вообще эндотелий структурно и функционально «предназначен» испытывать постоянное действие мириад факторов и сигналов самой разной биофизической и биохимической природы. Причём это действие в силу структурно-функциональной гетерогенности эндотелия (начиная от полостей сердца и заканчивая системой микроциркуляции с особенностями эндотелиальной выстилки крупных и мелких артериальных и венозных сосудов и не менее трёх видов строения эндотелия капиллярного ложа...) характеризуется массой ещё плохо изученных особенностей.

Эндотелий также воспринимает постоянное влияние множества патогенов инфекционной природы, способных попасть в кровоток из-за их транслокации из желудочно-кишечного тракта и из других тканей. Патогены могут образоваться и в крови или в сосудистой стенке, например, при различных формах аллергических или псевдоаллергических реакций и т.д.

Поэтому эндотелий можно рассматривать как особую линию защиты от инвазии и/или диссеминации патогенов, и как «датчик», воспринимающий самые различные сигналы. В этом смысле эндотелий сочетает в себе функции и афферентного и эффекторного звеньев системы динамического гомеостаза в животном организме.

Эндотелий структурно и функционально очень пластичен. Это проявляется особенно ярко в его клетках-предшественниках [5]. В культуре эндотелиоцитов может формироваться любой их фенотип – протромботический, противосвёртывающий, провоспалительный и атерогенный, вазоконстрикторный или вазодилаторный и т. п. Состояние эндотелия может отражать и эффективность терапевтических мероприятий [6].

Участие клеток-предшественниц эндотелия в механизмах восстановления целостности сосудистой стенки и её эндотелиальной выстилки.

В 1997 году Асахара Т. и соавт. [7] выделили из циркулирующей крови и определили регенерационный потенциал клеток-предшественниц эндотелия, образующихся в красном костном мозге. Клетки-предшественницы проявляли свойства, характерные для подгруппы моноцитов периферической крови, экспрессирующих на своей поверхности молекулярные кластеры

дифференцировки, присущие стволовым клеткам – CD34 и VEGF2R.

Кроме того, их цитоплазматическая мембрана содержала и такие маркёры клеток-прародительниц, как CD31⁺, CD133⁺, CD117⁺, P1H12, cKIT⁺, Scal⁺, CXCR4⁺.

Недавно установлено, что CD14⁺-подгруппы миелоидных клеток в периферической крови функционально проявляют свойства клеток, участвующих в ангиогенезе, неоваскуляризации и регенерации эндотелия. К этим клеткам относятся CD14⁺CD34¹⁰, CD14⁺VEGFR2⁺ CXCR2^{+/-} и Tie2⁺CD14¹⁰CD16⁺, которые могут включаться (встраиваться) в участках вновь образующегося эндотелия и паракринно секретировать различные цитокины [8].

Реакция эндотелия на гемодинамическую нагрузку

Пульсирующая функция сердца создаёт пульсирующее артериальное давление. До сих пор физиологи утверждают, что сердце - это «реципрокный поршневой насос» [4].

Однако на протяжении последних 45 лет нами (Родионов Ю.Я. с 1965 года и по настоящее время) приводятся доказательства того, что сердце – это особый насос-осциллятор, задающий базальный ритм всех физиологических функций животного организма.

На этом фоне нервно-гуморальная регуляция, «разбалансируя» базальный ритм, обеспечивает подстройку всех функций живого организма к решению конкретных физиологических задач.

Результаты и их обсуждение. Иными словами, благодаря пульсирующей функции сердца, генерирующей переменное электромагнитное поле и механические колебания в пределах животного организма (а это можно зарегистрировать даже на некотором расстоянии от тела животного), осуществляется своеобразная *синхронизация* и *упорядоченность* всех функций животного организма по временно-амплитудным параметрам.

Создание сердцем базовой частоты ритма позволяет гибко и близко к оптимальным диапазонам изменять «постоянную времени» функций животного организма. Поэтому и обеспечиваются оптимальные или близкие к таковым процессы регуляции «динамического гомеостаза», а, значит, и самый широкий диапазон адаптационных возможностей животного организма.

Таким образом, *сердце формирует специальный кардиальный уровень интеграции животного организма* [9-12]. В этом смысле мы утверждаем, что именно сердце является тем «дирижёром», который управляет животным организмом как неким живым «оркестром».

Такое утверждение, в хорошем научном смысле этого слова, «спровоцировано» работами замечательного английского физиолога Дениса Нобла [13], который еще в 1960 году [14] разработал математическую модель сердца и явился одним из основоположников современного и прогрессивного международного проекта исследований в рамках интегративной физиологии «Физиом».

К сожалению, значение этого проекта не только не осознают физиологи НАН РБ, но и «маститые» рецензенты «Известий НАН РБ», которые на протяжении трех лет (sic!) никак не могут представить на суд научной общественности нашей республики работу «Сложность биологических систем. Некоторые аспекты, принципы и подходы к решению современных медико-биологических проблем - Родионов Ю.Я., 2007», потому, что позиции, отраженные в этой работе, пока не входят в круг «научных понятий» адептов медико-биологической секции НАН РБ.

Кстати, научная «провокация» признанного в мире физиолога Дениса Нобла состоит в хорошо им обдуманной крылатой фразе: «Организм – это оркестр без дирижера...».

Биомеханические силы, генерированные сердцем и пульсирующими при своей непрерывности кровотоком и артериальным (кровяным) давлением, регулируют сосудистые реакции и функции через эндотелий как «сенсор». Протекающая кровь оказывает на эндотелий воздействия силой трения и «напряжением сдвига», а возможно и другими биофизическими и реологическими составляющими

На все это эндотелий реагирует изменениями экспрессии генов и своей структуры и функции. Поэтому от характера кровотока зависят скорость и выраженность атерогенеза, ангиогенеза, неоангиогенеза, особенности ремоделирования сосудистой стенки, сосудистый тонус, антитромботическая активность, освобождение факторов роста, цитокинов и молекул адгезии,

освобождение реактивных форм кислорода и мн. др.

Особую роль здесь могут играть циклические силы механического воздействия на эндотелий и сосудистую стенку, а не только фактор «напряжения сдвига». Доказано, что эти силы почти в 10000 раз эффективнее вызывают грубую деформацию эндотелия, чем силы «напряжения сдвига» при частоте ритма сердцебиений около 1,0 герца [12].

Регенерационная (репарационная) способность эндотелия

Прежде всего необходимо помнить, что эндотелий весьма гетерогенен не только из-за своего расположения в самых различных функциональных и органических зонах сердечно-сосудистой системы – полости сердца, крупные, мелкие и внутриорганные сосуды и система микроциркуляции, венозная система на всех уровнях и т. п.

Судьба эндотелия зависит от локального стромально-клеточного микроокружения от структурных особенностей базальной мембраны и внеклеточного матрикса, от взаимодействий с тромбоцитами, эритроцитами и лейкоцитами и т. п.

Фенотип эндотелиоцитов на протяжении времени их жизни может многократно изменяться, о чем свидетельствуют количества и качество конституциональных маркеров эндотелиоцитов.

Заключение. Важнейшее значение имеют фенотипические особенности клеток-предшественниц эндотелиоцитов, что доказано опытами *in vivo* и *in vitro* [15]. В настоящее время пришли к выводу, что в восстановлении эндотелия участвуют не только подгруппы клеток-предшественниц, но и клетки, подобные эндотелиоцитам, способные в определенных условиях дифференцироваться в зрелые эндотелиоциты. Такими свойствами обладают моноциты, хотя при этом они сохраняют некоторые свойства (маркеры), присущие линиям моноцитарно-макрофагальных клеток.

В этих процессах могут участвовать и Т-лимфоциты. В частности, это относится к различным подгруппам Т-хелперов типа TH1, TH2, TH3, TH17, THF, цитотоксическим Т-клеткам, Т-клеткам памяти, «естественным киллерам», регуляторным или адаптивным I-клеткам, а также к $\gamma\delta$ -Т-клеткам. Каждые из этих клеток характеризуются своими морфологическими и функциональными

особенностями.

Выделяют две фазы регенерации эндотелия – раннюю и позднюю. В ранней фазе происходит мобилизация клеток-предшественниц эндотелия, циркулирующих в крови. Они находят зону дефекта эндотелия, прилипают к базальной мембране «homing» и как бы «занимают место» до тех пор пока не активируются другие клетки-предшественницы, особенно способные к паракриной функции. В позднюю фазу и происходит формирование окончательной «заплатки» эндотелия с полным восстановлением его целостности.

Естественно, эти сложнейшие процессы, механизмы клеточных реакций и т. п. зависят от постоянного воздействия сложнейших гемодинамических и реологических нагрузок на эндотелий и требуют дальнейших исследований и разработки новейших методов.

Литература:

1. Родионов Ю.Я., Чиков В.П. К теории трансапилярного (трансмембранного) обмена. // Известия Академии наук СССР. Серия биологических наук. 1978.- №.2.- С. 230 – 238.
2. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И. Эндотелий как сенсор (датчик), воспринимающий пульсовые колебания кровотока, создаваемые сердцем // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. – 2000 - С. 27-32.
3. Thorin E., Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat // Cardiovascular Research - 2009.- V 84 -p.24 – 32.
4. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Ангиотензин II и «сигналы опасности» для иммунной системы.//Иммунология, аллергология, инфектология.-2007.-№ 2. – С.76 – 83.
5. Bahlmann F., Fliser D. The plasticity of progenitor cells – why is it of interest to the nephrologists? // Nephrol Dial. Transplant.- 2009.- V. 24 - p.2618 – 2620
6. Schlieper G., Hristov M., Brandenburg V. et al. Predictors of low circulating endothelial progenitor cell numbers in hemodialysis patients.// Nephrol. Dial. Transplant.- 2008 - V. 23.- p.2611 – 2618
7. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis.// Science - 1997.- V.275.- p. 964 – 977.
8. Hristov M., Weber C. Progenitor cell trafficking in the vascular wall. // J. Thromb. Hemostasis - 2009.- V.7.- (Suppl. 1).- p. 31-34.
9. Rodionov Yu.Ya., Chikov V.P. The phenomenon of the electromechanical cardiac control of basic animal organism's activities. // XXVIII Int. Congr. of Physiological Sciences

Abstracts. Budapest. Hungary. 1980. July 13-19.

10. Rodionov Yu.Ya. The Heart as a pivotal biological pump-oscillator. The cardiac level of animal organism's integration. Phenomenology, hypothesis, postulates and their significances. // XXXII Int. Congr of Physiological Sciences. Abstracts. Glasgow. Great Britain. 1993. August 1 – 6th.

11. Rodionov Yu. Ya., Shebeko V.I., Naumenko A.A., Yakhnovetz A.A. The heart as an energoinformational organizer of blood flow. The cardiac integration level. // XXXIII Int. Congr of Physiological Sciences. Abstracts. St.-Petersburg. Russia. 1997. P.60.19.

12. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Наumenko А.А., Яхновец А.А. Кардиальный уровень интеграции животного организма: энергоинформационная организация кровотока и синхронизация функций в животном организме. // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине. (К 100-летию юбилею присуждения Нобелевской премии академику И.П. Павлову). Минск. 2004. С.334 – 336.

13. Noble D. The Music of Life. 2006.- OUP, Oxford.

14. Noble D. From the Hodgkin-Huxley axon to the virtual heart. // Journal of Physiology.- 2007.- 580.- p. 15 - 22.

15. Steinmetz M., Nickenig G., Werner N. Endothelial-Regenerating Cells. An Expanding Universe. // Hypertension.- 2010.- V.55.- p. 1 – 7.

СУЛЬФИД ВОДОРОДА (СЕРОВОДОРОД) – ЕЩЕ ОДИН УЧАСТНИК В «КОМПАНИИ» ГУМОРАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

Родионов Ю.Я., Шебеко В.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Более 40 лет тому назад была выдвинута гипотеза об эссенциальной гипертензии как следствия первичной наследственной (врожденной) или приобретенной недостаточности гуморальной депрессорной системы [Родионов Ю.Я., 1969; 1974]. Реакция научной аудитории была вполне критичной, поскольку в те годы наиболее приемлемой среди советских клиницистов и патофизиологов считалась гипотеза Ланга-Мясникова. Экспериментальные исследования с